ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента, професора кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної світи імені П.Л. Шупика Наталії Юріївни Педаченко на дисертацію Базюти Людмили Зіновіївни на тему: «***Обгрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку***», що подається до офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія.

1. Актуальність обраної теми

Увага науковців до проблеми гіперпластичних процесів ендометрію (ГПЕ) зумовлена високим ризиком малігнізації, невпинним підвищенням частоти раку ендометрія (РЕ) до 20-30% з рецидивуючою ГПЕ. Частота рецидивів атипової ГПЕ і РЕ становить від 26% до 62%, а за даними Національного канцерреєстру 2016 року - становить 27 випадків на 100 тисяч жінок. Насторожує підвищення частоти атипових гіперпластичних процесів ендометрія та РЕ у пацієнток віком до 29 років за останніх 10 років. При чому середній вік пацієнток, хворих на атипові форми гіперплазії ендометрію і початкові форми РЕ становить 36,2 роки. Через що проблема канцеропревенції особливо важлива у пацієнток репродуктивного віку.

Проте питання щодо злоякісної трансформації ГПЕ залишається дискусійним. Існує точка зору, що саме доброякісні процеси слід розглядати як проміжну стадію в ряді патологічних змін, що за певних умов призводять до передпухлинної та пухлинної трансформації. Ступінь ризику малігнізації різноманітних гістіотипів ГПЕ визначається особливостями ендометрія і залежить, насамперед, від вираженості клітинного атипізму і в меншій мірі – від функціонального стану яєчників, наявності ендокринної патології та інших факторів. Запобігання РЕ є не лише гінекологічною, але й соціальною проблемою, оскільки в останні 10–20

років спостерігається інтенсивний ріст захворюваності, який вийшов на перше місце в онкогінекологічній структурі і займає друге місце в структурі онкологічних захворювань жіночого населення, складаючи 20% всіх пухлин репродуктивної системи.

Дисертаційне дослідження: «Обгрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку» спрямоване на вивчення саме вказаних проблем, які і визначають актуальність обраної теми пошукувача Базюти Л.З.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, темами

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України: «Клініко - діагностичні критерії змін в гормональнозалежних органах і системах організму жінки в період перименопавзи та менопавзи» (реєстраційний номер 0114U003565) і кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету МОЗ України «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки» (реєстраційний номер 0107 U 011173) згідно договору про співпрацю, в яких дисертант особисто провела ретроспективний аналіз захворюваності, експертну оцінку чинників ризику виникнення ГПЕ у пацієнток, дослідила зміни, імунологічних та гормональних порушень репродуктивної системи, визначила гістологічні, гістохімічні, генетичні і спадкові особливості ендометрія, розробила нові підходи до формування груп підвищеного онкологічного ризику та лікувального супроводу ГПЕ у жінок репродуктивного віку на основі вивчення молекулярно-генетичних особливостей ендометрія.

3. Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні положення дисертації послідовно сформульовані та детально обґрунтовані. Висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням результатів проведеного дослідження. Автор створила адекватну базу даних, провела аналіз і статистичну обробку отриманих результатів, впровадила в клінічну практику алгоритми діагностики і лікування рецидивів ГПЕ у жінок репродуктивного віку. Достовірність одержаних результатів базується на достатній кількості клінічних спостережень та інструментальних досліджень. Дисертанткою використанні сучасні інформативні методи. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації базуються на достатній кількості обстежених пацієнток з ГПЕ (90 жінок), які отримували лікування в гінекологічному відділенні Хмельницького міського перинатального центру і супроводилися відповідними контролями - 40 практично здорових пацієнток. Особисто дисертанткою проведені дослідження клінічного перебігу ГПЕ, спеціальні гінекологічні, інструментальні дослідження. Мікробіологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні та імуногістохімічні дослідження зразків ендометрія здійснені за новітніми технологіями із залученням сучасної апаратури та реактивів.

4. Ступінь достовірності основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації

Об'єм клінічно-лабораторних досліджень та одержаних результатів цілком достатній для реалізації мети та поставлених завдань дослідження, що дало можливість обґрунтувати основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації. Останні логічно пов'язані з проведеними дослідженнями і відображають суть, наукову новизну, теоретичне і практичне значення, що дозволяє оцінити одержані результати, як обґрунтовані.

Всі дослідження супроводжувалися відповідними контролями для встановлення ступеня достовірності основних наукових положень, сформульованих у дисертації. Пацієнтки з гістологічно верифікованою патологією ендометрія були поділені на три підгрупи: пацієнтки із простою

неатиповою ГПЕ, комплексною неатиповою та атиповою ГПЕ. Контрольну групу склали 40 практично здорових жінок, що обстежувалися для підготовки до екстракорпорального запліднення. Для порівняння окремих гематологічних показників використані клінічно-лабораторні дані 15 жінок з раком ендометрія. Групи порівняння були репрезентативними за всіма показниками.

Вірогідність результатів дослідження підтверджена обробкою отриманих даних за допомогою стандартних комп'ютерних програм на персональному комп'ютері дисертанта. У вибірках менше 50 використано критерій Shapiro-Wilk. Для невеликих вибірок (n=6-15) статистичну оцінку проведено непараметричним критерієм Mann-Whitney (Манні-Вітні).

Використані дисертанткою методики є загальновизнаними, адекватними до поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень досліджень. До обговорення залучено достатньо літературних джерел - у кількості 283, з яких більша половина – іноземні.

Викладене вище дозволяє констатувати, що своїми дослідженнями та одержаними результатами Л.З. Базюта внесла суттєвий внесок у розвиток нового наукового напрямку медичної науки, який спрямований на вирішення мети дослідження – знизити рівень гіперплазії ендометрію у жінок репродуктивного віку шляхом розробки патогенетично обгрунтованого алгоритму формування груп підвищеного онкологічного ризику і диференційованого лікування ГПЕ на основі вивчення молекулярно-генетичних особливостей ендометрія.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження, основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації для медичної науки та практики охорони здоров'я

Робота Л.З. Базюти характеризується практичною спрямованістю. Вона направлена на розробку індивідуального підходу до формування груп онкологічного ризику, патогенетичного лікування, діагностику,

профілактику та прогнозування перебігу ГПЕ у жінок репродуктивного віку, рівень якої останнім часом значно підвищився.

На підставі результатів проведених досліджень автором обгрунтовані нові підходи у рішенні наукової проблеми, що передбачають зниження рецидивів ГПЕ, шляхом покращання результатів лікування на основі розробленого комплексу діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів. Доведено ефективність розроблених і впроваджених в практичну медицину нових підходів для ранньої діагностики, лікування та прогнозування захворювання ГПЕ на основі застосування морфогістохімічних, імунологічних та молекулярно-генетичних методів дослідження. Встановлено чинники ризику виникнення ГПЕ у пацієнток залежно від обтяженого спадкового анамнезу і врахуванням молекулярно-генетичних властивостей лімфоцитів периферичної крові.

Визначені критерії включення жінок репродуктивного віку з ГПЕ до груп онкологічного ризику, розроблено та впроваджено в практичну медицину комплекс клінічно-лабораторного обстеження жінок. Проведено корелятивні паралелі між клінічним перебігом ГПЕ, особливостями імуно-гормонального гомеостазу та імуногістохімічними змінами в ендометрії, використання яких в лікувально-діагностичному процесі призвело до зниження числа рецидивів та підвищення якості життя пацієнток.

У результаті проведених досліджень розроблено і впроваджено в гінекологічну практику нові підходи до ранньої діагностики, лікування та прогнозування ГПЕ на основі застосування морфогістохімічних, імунологічних та молекулярно-генетичних методів дослідження. На основі аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних методів діагностики розроблено алгоритм діагностики та лікування рецидивів ГПЕ, з урахуванням, змін імунологічної реактивності організму, порушень морфогістохімічної структури ендометрія, а також молекулярно – генетичних досліджень лімфоцитів периферичної крові жінок.

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень впроваджені, і використовуються у навчальному процесі медичних університетів і цілої низки поліклінічних відділень, жіночих консультацій та гінекологічних стаціонарів. Викладене вище дозволяє констатувати про важливе практичне значення дисертаційної роботи Л.З. Базюти.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації, основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях

У наукових працях за темою дисертації повністю викладені положення щодо прогнозу, ранньої діагностики та лікування ГПЕ. Одержані результати роботи, її основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації викладені у 13 наукових працях, з них 7 статей у фахових виданнях рекомендованих ДАК України, 6 тезах. Матеріали дисертаційного дослідження заслуховувалися та обговорювалися на семи наукових форумах в Україні. Робота написана за загальноприйнятим планом дисертаційних робіт, викладена на 179 сторінках комп'ютерного тексту, добре ілюстрована таблицями та рисунками. Список літератури містить 283 джерела вітчизняних та іноземних авторів.

7. Структура дисертації

Робота Базюти Л.З. написана за загальноприйнятим планом дисертаційних робіт, викладена на 170 сторінках комп'ютерного тексту, добре ілюстрована таблицями та рисунками. Список літератури містить 283 джерела вітчизняних, російськомовних та англомовних авторів, які викладені на 33 сторінках машинописного тексту, 55% літературних джерел належить до нової літератури.

У вступі Л.З Базюта розкриває сутність наукової проблеми та її значення для медичної науки, підгрунтя та вихідні дані, які необхідні для розробки обраної теми, обґрунтовує необхідність та важливість проведення дослідження у даному напрямку. Наведені дані про особистий внесок автора

у наукове дослідження, апробацію та впровадження результатів дослідження. Розділ написаний згідно «Основних вимог до дисертації та авторефератів».

Розділ «Огляд літератури» охоплює всі напрямки наукового дослідження, базується на поглибленому аналізі і вивченні сучасної літератури, критичний аналіз якої засвідчує високу ерудицію автора дисертаційної роботи.

Розділ «Матеріал та методи» дослідження повністю відповідають основним завданням дослідження. При виконанні дисертаційної роботи використані сучасні, інформативні методи дослідження, які адекватні поставленим завданням. Наведена характеристика контингенту дослідження.

Результати власних досліджень дисертант послідовно виклала у 4 розділах роботи, які повністю розкривають мету та поставлені задачі досліджень. Характеризуючи в цілому розділи власних досліджень, необхідно констатувати, що дисертантом Л.З. Базютою проведено глибоке за змістом та вагоме у науковому і практичному відношенні дослідження з встановленням ефективності діагностики, лікування та профілактики порушень репродуктивного здоров'я у пацієнток з ГПЕ.

Розділ 3 включає результати проведеного дослідження з повною характеристикою пацієнток, соціальних і медичних чинників ризику виникнення ГПЕ з урахуванням спадкової схильності. При проведенні аналізу клінічної характеристики перебігу ГПЕ дисертант дійшла висновку, що модифікація соціальних чинників ризику ГПЕ, до яких можна віднести надлишкову масу тіла, ожиріння, ВСД за гіпертонічним типом мають більш профілактичне значення і не дозволяють вирішити проблему профілактики ГПЕ в цілому.

Розділ 4 присвячений імунологічним, гормональним і генетичним дослідженням, змінам гомеостазу, на фоні яких виникають патологічні процеси ендометрію. Шляхом цитогенетичного аналізу хромосом лімфоцитів крові у жінок з ГПЕ дисертантом визначено початкові стадії експресії мутантних генів і фрагільні ділянки хромосом, які можуть вказувати на ранні

стадії онкологічної трансформації ГПЕ. Доведено, що у фрагільних ділянках хромосом найчастіше ініціюються перебудови хромосом, які в подальшому призводять до хромосомної нестабільності.

У розділі 5 автор висвітлила результати морфологічного та гістохімічного дослідження ендометрія. Показала, що експресія Кі-67 в залозах ендометрія була нижчою за будь - якого типу ГПЕ, порівняно зі зразками ендометрія жінок контрольної групи і вищою за будь-якого типу ГПЕ і АКЕ. Гіперплазія без атипії характеризувалася низькою експресією Кі-67, з достовірним зростанням експресії при предракових змінах ендометрія, а при АКЕ рівень експресії Кі-67 практично наближався до показників ендометрія в стадії проліферації.

У розділі 6 автор розробила і запропонувала профілактично-лікувальну методику ведення ГПЕ у жінок репродуктивного віку і обгрунтувала її ефективність.

У розділі «Аналіз результатів дослідження» викладені найважливіші наукові і практичні результати, отримані дисертантом, з поглибленим їх аналізом.

Робота завершується висновками та практичними рекомендаціями, які повністю відображають поставлені дисертантом задачі, результати проведених досліджень і є логічним завершенням дисертаційної роботи.

Суттєвих недоліків у дисертації та авторефераті Л.З. Базюти немає. Дисертація написана з дотриманням вимог щодо структури, змісту і технічного оформлення.

Хочеться отримати відповіді на запитання:

1. Які клінічні прояви гіперпластичних процесів ендометрію Ви спостерігали у Ваших пацієнток?
2. Яке гормональне лікування, і як довго Ви застосовували після гістероскопічної резекції ендометрію у Ваших пацієнток?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Базюти Людмили Зіновіївни на тему: «Обгрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку» є самостійно завершеною науково-дослідною працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності висвітлюють конкретну наукову задачу – знижують рівень гіперплазії ендометрію у жінок репродуктивного віку шляхом формування груп підвищеного онкологічного ризику і диференційованого лікування ГПЕ, що має суттєве значення для медичної науки в цілому та гінекології зокрема.

За актуальністю теми, науково-методичним значенням та практичною направленістю відповідає вимогам пп. 9,11 «Порядку присудження наукового ступеня і присвоєння вченого звання старший науковий співробітник» ДАК України, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., що пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія.

Офіційний опонент:
Професор кафедри акушерства,
гінекології та перинатології
НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України,
д. мед. н., доцент Н.Ю. Педаченко

МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ім. П.Л.Шупика
Підпис Н.Ю. Педаченко
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР